

Е.А. Николаева¹, С.Я. Волгина², Ч.Д. Халиуллина², С.В. Боченков¹, М.А. Данцева¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Митохондриальная энцефаломиопатия, обусловленная недостаточностью пируватдегидрогеназного комплекса: восемь клинических случаев

Контактная информация:

Волгина Светлана Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского ГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: volgina_svetlana@mail.ru

Статья поступила: 14.07.2020, принята к печати: 24.02.2021

Обоснование. Дефекты пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК), участвующего в интеграции продуктов гликолиза в энергетический метаболизм клеток, являются одной из причин развития митохондриальной патологии. Диагностика заболевания может вызывать значительные трудности, в т. ч. и по причине отсутствия описания российских больных с митохондриальной энцефаломиопатией, вызванной дефицитом ПДК. **Описание клинических случаев.** Проведен анализ полиморфизма клинических проявлений прогрессирующей митохондриальной энцефаломиопатии, обусловленной патогенными вариантами ядерного X-сцепленного гена PDHA1 (кодирует альфа-субъединицу пируватдегидрогеназы), у 8 мальчиков в возрасте от 1 до 8 лет. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение перинатального периода. К моменту обследования в стационаре основу симптомокомплекса составляли задержка психомоторного развития, атаксия, миопатические проявления. Дистонические атаки наблюдали у 2 sibсов. У всех пациентов при магнитно-резонансной томографии головного мозга были обнаружены изменения: в базальных ядрах — у 6 детей, вентрикуломегалия — у 2. У всех детей определялась гиперлактатацидемия. По данным клинического обследования у 4 пациентов выявлялась более тяжелая степень поражения нервной системы, у 4 детей — средней степени тяжести. Миссенс-мутации гена PDHA1 обнаружены у 6 детей, инсерции с дупликациями, включающими 6 и 16 пар оснований, — у 2. В результате комплексного лечения у детей отмечена умеренная положительная динамика: стабилизация состояния, отсутствие метаболических кризов, снижение частоты эпизодов дистонии. **Заключение.** Описан клинический полиморфизм митохондриальной энцефаломиопатии, обусловленной дефицитом ПДК. Показаны различия в проявлениях тяжелой и среднетяжелой формы болезни. Представленное описание может быть полезным для медико-генетического консультирования и оказания медико-генетической помощи семье.

Ключевые слова: дети, митохондриальная энцефаломиопатия, дефицит пируватдегидрогеназы, ген PDHA1, диагностика, факторы риска, лечение

Для цитирования: Николаева Е.А., Волгина С.Я., Халиуллина Ч.Д., Боченков С.В., Данцева М.А. Митохондриальная энцефаломиопатия, обусловленная недостаточностью пируватдегидрогеназного комплекса: восемь клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(1):81–86. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2239

ОБОСНОВАНИЕ

Митохондриальные заболевания — обширная гетерогенная группа наследственных болезней. Тяжесть течения, инвалидизация и высокая смертность пациентов определяют необходимость поиска средств ранней диагностики и лечения [1–3]. Несмотря на достижения медицинской генетики за последние годы и интенсивное внедрение результатов исследований в практику, диагностика митохондриальных заболеваний представляет для педиатров значительные трудности. В частности, клинические проявления этих заболеваний чрезвычайно разнообразны и включают большое число симптомокомплексов или клинических фенотипов, многие из которых характеризуются неспецифической симптоматикой, обусловленной вовлечением ЦНС и мышечной системы (энцефаломиопатия). Одной из причин митохондриальной патологии являются дефекты мультиферментного пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК), распространенность которых в детской популяции остается неуточненной [4–6].

ПДК функционирует в митохондриальном матриксе и играет центральную роль в процессах клеточной биоэнергетики — обеспечивает окислительное декарбоксилирование пирувата, что ведет к образованию ацетил-КоА — важного субстрата для цикла Кребса. Таким путем осуществляется интеграция продуктов гликолиза в энергетический метаболизм клетки. ПДК состоит из трех ферментов (E₁, E₂ и E₃), коферментов (тиаминдифосфат, липоевая кислота и другие) и регуляторных белков. Комплекс функционирует под контролем по крайней мере 6 генов ядерной ДНК. Фермент E₁ (пируватдегидрогеназа) — тетрамер, включающий по две альфа- и бета-субъединицы. Альфа-субъединицы пируватдегидрогеназы представляют собой центральную структуру ПДК. Кодирован альфа-субъединицы ген PDHA1, расположенный на коротком плече хромосомы X, в регионе Xp22.12. Изменения этого гена являются самой частой (около 60% случаев) причиной снижения активности ПДК [7]. К настоящему времени известно не менее 100 патогенных вариантов гена

PDHA1 [8], наследуемых доминантно, сцепленно с хромосомой X, с неполной пенетрантностью у женщин. У лиц мужского пола, как правило, регистрируют миссенс-мутации, возникшие *de novo*, у женщин чаще встречаются изменения в гене со сдвигом рамки считывания [7, 9]. Недостаточность ПДК ведет к нарушению утилизации углеводов как основных субстратов энергетического обмена, накоплению пирувата и лактата, уменьшению активности цикла Кребса. Указанные процессы приводят к снижению интенсивности продукции редуцирующих эквивалентов (NADH, FADH₂), нарушению функционирования митохондриальной электронно-транспортной цепи и окислительного фосфорилирования [1, 7].

Первые сообщения о пациентах с дефицитом ПДК появились 50 лет назад [10, 11]. Клиническая картина варьирует по степени тяжести и возрасту манифестации болезни от тяжелого, летального неонатального/младенческого лактатацидоза до поздно манифестирующей интермиттирующей атаксии. Клинические проявления включают в себя нарушение психомоторного развития, мышечную гипотонию, вялость/летаргию, судороги, дистонические кризы, атаксию, микроцефалию, лицевой дизморфизм [6, 7, 9]. Отмечено сходство фациального фенотипа с лицами детей при фетальном алкогольном синдроме [7]. Реже наблюдаются мышечный гипертонус, спастичность, периферическая нейропатия, полирадикулонейропатия по типу синдрома Guillain–Barré, нистагм, страбизм, птоз век, хореоатетоз [12]. В ряде случаев заболевание имеет пренатальные проявления: нарушение течения беременности у матерей (преэклампсия, олигогидрамнион, гестационный сахарный диабет), синдром задержки внутриутробного развития плода, вентрикуломегалия по данным пренатальной ультрасонографии [13, 14]. При биохимическом исследовании крови у большинства пациентов регистрируют лактат- и пируватацидоз, может быть повышена концентрация аланина в крови [7]. У большей части больных на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга выявляют структурные нарушения — кортикальную атрофию, вентрикуломегалию, изменение сигнала в области базальных ганглиев (Ли-подобный синдром), агенезию/гипоплазию мозолистого тела [7, 9].

Важность установления митохондриальной энцефаломиопатии, вызванной дефицитом ПДК, обусловлена возможностью проведения специализированной терапии. В частности, в ряде случаев отмечен положительный эффект применения высоких доз тиамина и кетогенной диеты [14]. Вместе с тем диагностика заболевания может вызывать значительные трудности, в т.ч. и по причине отсутствия описания таких больных в российских медицинских журналах. В связи с этим был изучен полиморфизм клинических проявлений прогрессирующей митохондриальной энцефаломиопатии, обусловленной мутацией ядерного гена *PDHA1*. Представленное описание клинических наблюдений нацелено на повышение осведомленности врачей в вопросах диагностики митохондриальной энцефаломиопатии, вызванной дефицитом ПДК, у детей с признаками поражения нервной системы.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ниже представлено описание результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования 8 мальчиков (в том числе двух сибсов), страдающих дефицитом ПДК. Молекулярно-генетические исследования выполнены методом секвенирования нового поколения (NGS) в лабораториях ФГБНУ «Медико-генетический центр им. Н.П. Бочкова» (Москва), «Геномед», «Геноаналитика», «Генотек» (Москва). Валидирование выявленных изменений нуклеотидной последовательности осуществлялось по Сэнгеру.

О пациентах

При поступлении детей под наше наблюдение родители предъявляли жалобы на задержку психомоторного

Ekaterina A. Nikolaeva¹, Svetlana Ya. Volgina², Chulpan D. Khaliullina², Sergey V. Bochenkov¹, Maria A. Danceva¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian federation

Mitochondrial Encephalomyopathy Associated with Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Eight Clinical Cases

Background. Defects in pyruvate dehydrogenase complex (PDC), involved in the glycolysis products integration into the cells' energy metabolism, are one of the reasons of mitochondrial pathology development. The diagnosis of this condition can be pretty complicated also due to the lack of description of such patients with encephalomyopathy associated with PDC deficiency in Russian population.

Clinical Cases Description. We have performed the analysis of clinical manifestations polymorphism of progressive mitochondrial encephalomyopathy caused by pathogenic variants in nuclear X linked gene, *PDHA1* (encodes alpha subunit of pyruvate dehydrogenase), in 8 boys aged from 1 to 8 years. The adverse perinatal period was mentioned in all cases. The major features of symptom complex by the time of hospital examination were psychomotor retardation, ataxy, myopathic manifestations. Dystonic attacks were observed in 2 sibs. All patients had changes on brain magnetic resonance imaging: in basal ganglia in 6 children and ventriculomegaly in 2 children. All children had lactic acidosis. Clinical examination has shown that 4 patients had severe damage of nervous system, other 4 patients had moderate damage. Missense mutations in the *PDHA1* gene were revealed in 6 children, insertions and duplications including 6 and 16 base pairs — in 2 children. The moderate positive dynamics was noticed as a result of complex treatment of children: stabilization of the overall condition, no metabolic crises, decrease in frequency of dystonic attacks. **Conclusion.** The clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathy associated with PDC deficiency is described. The differences in manifestations of severe and moderate forms of disease are shown. The presented description may be useful for medico-genetic counseling and providing medico-genetic care for families.

Keywords: children, mitochondrial encephalomyopathy, pyruvate dehydrogenase deficiency, *PDHA1* gene, diagnostics, risk factors, treatment

For citation: Nikolaeva Ekaterina A., Volgina Svetlana Ya., Khaliullina Chulpan D., Bochenkov Sergey V., Danceva Maria A. Mitochondrial Encephalomyopathy Associated with Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Eight Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):81–86. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2239

и речевого развития. Возраст детей и основные клинические данные при обследовании в отделении представлены в табл. 1.

Начальные признаки заболевания в виде задержки развития и мышечной гипотонии у 3 детей были выявлены с рождения (у одного из этих пациентов наблюдали респираторный дистресс-синдром), у 2 детей — в первом полугодии жизни. У 3 мальчиков болезнь дебютировала позже, в возрасте 1,5–3 лет, после перенесенной респираторной вирусной инфекции; обращали на себя внимание нарушение походки, транзиторная дистония и приступы вялости. У 2 детей в числе первых признаков болезни отмечали птоз век, появившийся в возрасте 6 и 18 мес.

По данным генеалогического анализа (7 родословных): в 5 родословных больной ребенок единственный;

в одной родословной больны 2 сибса, а в другой у про-банда есть клинически здоровая сестра в возрасте 7 лет (генетически не обследована). У 5 из 7 матерей при клиническом осмотре не обнаружено признаков болезни, в т. ч. у матери двух больных сибсов, являющейся носителем патогенного варианта с.662A>G гена *PDHA1*. У двух женщин отмечены атаксия, нарушение походки, смазанность речи; одна из них — носитель патогенного варианта гена *PDHA1*, вторая генетически не обследована.

Изучение данных перинатального анамнеза показало, что во всех случаях беременность у матерей протекала неблагоприятно — с выраженным токсикозом (7), инфекциями (4), угрозой невынашивания (4), хронической фетоплацентарной недостаточностью (1). В 4 случаях роды произошли на 35–36-й нед беременности, из них

Таблица 1. Характеристика детей с дефицитом пируватдегидрогеназного комплекса при первом обследовании в условиях стационара
Table 1. Characteristics of children with pyruvate dehydrogenase complex deficiency at first examination in the hospital

| № | Больной | Возраст*, годы | Возраст дебюта болезни, мес | Первые признаки болезни | Основные проявления при обследовании в клинике | MPT головного мозга |
|---|---------|----------------|-----------------------------|---|--|---|
| 1 | С.А. | 1 | С рождения | Респираторный дистресс-синдром, мышечная гипотония | Отставание в психомоторном развитии, спастический тетрапарез, гипотония аксиальных мышц, атрофия зрительных нервов, эпилепсия | Очаги повышенного МР-сигнала в таламусе, внутренних капсулах, мозолистом теле |
| 2 | С.Г. | 3 | 1,5–2 | Синдром «вялого ребенка», тетрапарез | Отставание в психомоторном развитии, задержка физического развития, мышечная гипотония, атаксия, гипомимия, гиперсаливация | Множественные кисты различного размера (до 13 мм) в базальных ядрах (лентикулярных, хвостатых) |
| 3 | О.А. | 3 | 6–7 | Задержка развития, птоз век, мышечная гипотония | Отставание в психоречевом развитии, мышечная гипотония, атаксия, сколиоз, деформация грудной клетки и нижних конечностей | Очаги повышенного МР-сигнала в проекции бледных шаров с обеих сторон |
| 4 | А.А. | 4 | С рождения | Задержка развития, мышечная гипотония | Отставание в психомоторном развитии, мышечная гипотония, гиперсаливация, поперхивание, метаболический криз с остановкой дыхания | Вентрикуломегалия |
| 5 | Н.Д. | 6 | С рождения | Задержка развития, мышечная гипотония | Отставание в психоречевом развитии, дефицит массы тела, мышечная гипотония, атаксия, сколиоз, деформация грудной клетки, лицевой дизморфизм | Очаги повышенного МР-сигнала в медиальных отделах базальных ядер (бледных шаров) с обеих сторон |
| 6 | К.М.** | 7 | 36 | Нарушение походки, боли в нижних конечностях, дистонические кризы | Интеллектуальной недостаточности нет. Миопатический синдром, дистонические атаки, сколиоз | Очаги повышенного МР-сигнала в проекции бледных шаров с обеих сторон |
| 7 | К.И.** | 8 | 18 | Адинамия, слабость, транзиторная дистония | Интеллектуальной недостаточности нет. Повышенная утомляемость, нарушение походки, атаксия, дизартрия, мышечная дистония, дистонические и хореоформные гиперкинезы в левых конечностях, сколиоз | МР-картина кисты в проекции бледного шара справа |
| 8 | К.К. | 8 | 18 | Двусторонний птоз век, косоглазие, приступы вялости | Легкая интеллектуальная недостаточность, атаксия, дизартрия, косоглазие, сенсоневральная тугоухость, кифосколиоз, деформация грудной клетки | Вентрикуломегалия |

Примечание. * — возраст на день первого контакта с больными при их поступлении в стационар; ** — сибсы. МРТ — магнитно-резонансная томография. МРТ головного мозга в 1 случае (пациент № 7) была выполнена в медицинском учреждении по месту жительства за 2 мес до госпитализации, у остальных больных — в стационаре.

Note. * — age of the patient at the day of the first contact with the patient during the hospital admission; ** — sibs. MPT (MRI) — magnetic resonance imaging. Brain MRI was performed in medical institution at the place of residence 2 months before hospitalization in 1 case (patient № 7), other patients had it during the hospitalization.

в 3 случаях путем экстренного кесарева сечения. Четверо детей родились на сроке 40 нед, из них у 2 зарегистрирована задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу.

Физикальная диагностика

Согласно результатам обследования в отделении, основу клинического симптомокомплекса составляли задержка психомоторного развития (у всех детей), атаксия (у 5), миопатические проявления (у 7). Дистонические атаки наблюдали у 2 сибсов, деформации скелета — у 4 детей, лицевой дизморфизм — у 1 ребенка.

Результаты МРТ головного мозга

Данные МРТ головного мозга были получены для всех детей: в 1 случае (пациент № 7, табл. 2) исследование было выполнено в медицинском учреждении по месту жительства за 2 мес до госпитализации, у остальных больных — в стационаре. Выявлены характерные для дефицита ПДК нарушения: очаги изменения МР-сигнала в базальных ядрах — у 6 детей, вентрикуломегалия — у 2 (см. табл. 1).

Лабораторные исследования

Метаболический ацидоз был обнаружен у 6 пациентов и отсутствовал у 2 больных старшего возраста (№ 7, 8, см. табл. 2). У всех детей имела место гиперлактацидемия от 3,0 до 11,8 ммоль/л. В 3 случаях отмечено умеренное повышение активности лактатдегидрогеназы в крови до 451–546 Ед/л. Данные о содержании аланина в крови были известны для 2 больных: у одного концентрация была нормальной, у второго — умеренно повышенной до 1095 мкмоль/л (норма 85–950 мкмоль/л). Органические кислоты в моче были определены у 4 детей. У всех 4 выявлена кетонурия с высокой экскрецией 2-гидроксиизомасляной и 3-гидроксиизомасляной кислот; повышенная экскреция лактата и пирувата — только у 1 из них.

У всех детей диагноз митохондриальной энцефаломиопатии, обусловленной недостаточностью ПДК, был подтвержден результатами секвенирования и выявлением

патогенного/вероятно патогенного варианта (согласно рекомендациям [15]) гена *PDHA1*: миссенс-мутаций — у 6 детей (в т.ч. у сибсов), инсерции с дупликациями, включающими 6 и 16 пар оснований, — у 2 (см. табл. 2).

Терапия

Для облегчения состояния пациентов была использована диетотерапия. В суточном рационе ограничивали содержание углеводов (до 8–10% физиологической нормы), в рацион включали богатые липидами продукты (сливки, сливочное и оливковое масло, жирные сорта рыбы, говядину, свинину, мясные бульоны, орехи, авокадо). Рекомендованное для проведения в амбулаторных условиях медикаментозное лечение предполагало назначение тиамин в дозе до 300 мг/сут, а также курсы левокарнитина (50 мг/кг/сут на протяжении 3 мес), коэнзима Q₁₀ (60–90 мг/сут на протяжении 6 мес), цитофлавина (5–10 мл внутривенно № 5–10 2–3 раза в год).

Динамика и исходы

Длительное (более 1,5 лет) наблюдение за 4 детьми (в остальных случаях исходы болезни неизвестны) показало умеренную положительную динамику в виде стабилизации состояния, отсутствия метаболических кризов, снижения частоты эпизодов дистонии. Из них у 2 детей старшего возраста отмечена низкая приверженность диетическим рекомендациям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический полиморфизм

Анализ клинических данных показал, что ранним предиктором степени тяжести митохондриальной энцефаломиопатии, по-видимому, может быть возраст возникновения первых признаков. Так, в случае дебюта болезни в первые 3 мес жизни (пациенты № 1, 2, 4, 5, см. табл. 1) выявлялась более тяжелая степень нарушения психоречевого и моторного развития. У этих детей наблюдали симптоматическую эпилепсию (у 1 ребенка), бульбарные симптомы — поперхивание, гиперсаливация, гипомимия (у 2). У больных с более поздней манифестацией

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования детей с дефицитом пируватдегидрогеназного комплекса
Table 2. Results of laboratory examination of children with pyruvate dehydrogenase complex deficiency

| № | Больной | Метаболические показатели крови | | | | Патогенные / вероятно патогенные варианты гена <i>PDHA1</i> |
|---|---------|---------------------------------|------------------------------------|---|---------------------------|---|
| | | Равновесие кислот-оснований | | Молочная кислота, ммоль/л (норма 1,0–1,8) | ЛДГ, Ед/л (норма 225–450) | |
| | | pH (норма 7,35–7,45) | ВЕб, ммоль/л (норма –1,5 ... +1,5) | | | |
| 1 | С.А. | 7,39 | –8,7 | 7,2 | 396 | <i>c.1132C>T (p.Arg378Cys)</i> |
| 2 | С.Г. | 7,43 | –4,8 | 3,0 | 451 | <i>c.749C>T (p.Pro250Leu)</i> |
| 3 | О.А. | 7,41 | –3,9 | 6,1 | 385 | <i>c.1103_1108dupTCTACT (p.Tyr369_Ser370insPheTyr)</i> |
| 4 | А.А. | 7,27 | –11,8 | 11,8 | н/д | <i>c.1258_1273dupCAGTGGATCAAGTTTA (p.Lys425fs)</i> |
| 5 | Н.Д. | 7,37 | –7,3 | 4,8 | 245 | <i>c.214C>T (p.Arg72Cys)</i> |
| 6 | К.М.* | 7,38 | –6,2 | 9,3 | 546 | <i>c.662A>G (p.Tyr221Cys)</i> |
| 7 | К.И.* | 7,4 | –1,0 | 5,0 | 259 | <i>c.662A>G (p.Tyr221Cys)</i> |
| 8 | К.К. | 7,36 | –1,2 | 3,1 | 471 | <i>c.29G>C (p.Arg10Pro)</i> |

Примечание. * — сибсы, ВЕб — дефицит оснований, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, н/д — нет данных. Все представленные данные получены при лабораторном обследовании в стационаре.

Note. * — sibs, ВЕб — base deficit, ЛДГ — lactic dehydrogenase, н/д — no data available. All the data was obtained during laboratory tests in the hospital.

заболевания (6–36 мес; пациенты № 3, 6–8, см. табл. 1) состояние здоровья было расценено как среднетяжелое; отмечены умеренное отставание в психоречевом развитии или легкая интеллектуальная недостаточность (у 2 больных), у 2 больных сибсов интеллект находился в пределах нормы. Тяжесть состояния определялась главным образом наличием атаксии (у 3 детей), дистонических атак (у 2). 1 ребенок страдал сенсоневральной тугоухостью. Значимых различий в биохимических показателях (см. табл. 2) у детей с разными по степени тяжести формами заболевания не обнаружено. Вместе с тем криз метаболической декомпенсации наблюдали у ребенка № 4 с тяжелой формой митохондриальной энцефаломиопатии (подробное описание представлено в статье [16]). Также следует отметить, что выраженность изменений по данным МРТ головного мозга не коррелировала со степенью тяжести болезни у детей с разными сроками дебюта митохондриальной энцефаломиопатии: в подгруппах, отмеченных выше, были дети как с вентрикуломегалией, так и с поражением базальных ганглиев.

Обращает на себя внимание нарушение течения внутриутробного периода развития всех детей, что очевидно указывает на пренатальное влияние дефицита пируватдегидрогеназы. Не исключено, что имеет место негативный фетальный эффект на организм женщины в случае наличия болезни у внутриутробного ребенка. Подобный неблагоприятный эффект характерен, например, для дефицита трифункционального белка (заболевание из группы нарушений митохондриального β -окисления жирных кислот) [17, 18].

Дифференциальная диагностика

Сложности диагностики и дифференциальной диагностики митохондриальной энцефаломиопатии, вызванной недостаточностью ПДК, обусловлены сходством клинических и лабораторных проявлений многообразных нозологических форм митохондриальных заболеваний между собой и с болезнями другой природы. У наблюдавшихся нами детей на возможное наличие митохондриального заболевания указывало поражение нервной и мышечной систем, а также гиперлактатацидемия, метаболический ацидоз (у 6 из 8 детей), изменения в области базальных ганглиев по данным МРТ головного мозга (у 6 из 8 детей). Кетонурия, обнаруженная у 4 обследованных детей, также свидетельствовала в пользу митохондриальной энцефалопатии. Однако известно, что подобные нарушения не являются строго специфичными и могут регистрироваться, например, при органических ацидемиях [19] и нейродегенеративных заболеваниях [20, 21], не связанных с дефектами клеточной биоэнергетики. Именно поэтому обязательным методом диагностики митохондриальной патологии и, в частности, заболеваний, обусловленных недостаточностью ПДК, признано генетическое тестирование [6]. Выявление патологических вариантов гена (митохондриальной или ядерной ДНК), контролирующего факторы энергетического метаболизма, указывает на причину заболевания и позволяет избежать диагностических ошибок.

Генетический полиморфизм

Все описанные нами больные имели патогенные/вероятно патогенные варианты гена *PDHA1*. Более того, у двух матерей (пробандов № 2 и 5; см. табл. 1) обнаружены проявления заболевания в виде неустойчивости походки, дизартрии; у одной из них определен патологический вариант гена *PDHA1* в гетерозиготном состоянии. В то же время у матери двух больных сибсов, несущих

изменения гена *PDHA1*, клинических признаков болезни не обнаружено. Большинство диагностированных у пациентов патогенных нуклеотидных замен — миссенс-мутации, которые преобладают у лиц мужского пола и в большинстве случаев не унаследованы, а возникают *de novo* [6, 9]. Четыре из 5 миссенс-мутаций зарегистрированы в международной базе данных ClinVar как патогенные (3) и вероятно патогенные (1). Одна миссенс-мутация — с.662A>G — в базе данных отсутствует, расценена как вероятно патогенная, т.к. ведет к несинонимичной аминокислотной замене в синтезируемом белке. У 2 детей обнаружены инсерции с дупликацией, которые отсутствуют в базе данных и расценены как патогенные, поскольку ведут к нарушению строения белка. Ген-фенотипических корреляций не установлено, хотя можно отметить, что более крупная дупликация имела у ребенка с тяжелой формой болезни (№ 4, см. табл. 1).

Известно, что локализация гена *PDHA1* на хромосоме X обуславливает гендерные различия в клинической картине заболевания, вызванного дефицитом ПДК. У гемизиготных мальчиков отмечают более ранний дебют болезни с тяжелым течением и высокой смертностью, а также более выраженное снижение активности пируватдегидрогеназы в лимфоцитах и фибробластах [7, 9]. Для гетерозиготных лиц женского пола характерна более высокая продолжительность жизни. При этом менее тяжелые клинические проявления у больных женского пола связывают с эффектом lyonизации — неравной инактивации хромосомы X в пользу хромосомы, несущей нормальный ген *PDHA1* [7, 8]. Не обследованным генетически матерям пациентов и сестре пробанда № 3 (см. табл. 1) требуется генетическое тестирование (дана рекомендация). Кроме того, все женщины, гетерозиготные по мутации гена *PDHA1*, нуждаются в неврологическом обследовании, проведении МРТ головного мозга, определении уровня лактата в сыворотке крови с целью выдачи медицинских рекомендаций и назначения терапии.

Лечение

Под влиянием комплексного лечения у детей с известными отдаленными исходами болезни отмечена умеренная положительная динамика. В медицинской литературе сведения об эффективности диетотерапии противоречивы. В ряде работ [14, 22] благоприятный эффект диетотерапии отмечен примерно у половины больных, тогда как в других исследованиях этот вывод подвергается сомнению [7, 9]. От 10 до 50% пациентов поддаются лечению тиаминном, который в форме тиаминпирофосфата служит активатором пируватдегидрогеназы. Препарат назначают в дозе от 150 до 300 мг/сут. Указано, что эффективность обычно регистрируют у больных с мутациями, затрагивающими сайт взаимодействия тиаминпирофосфата с E1 α -субъединицей ПДК, в частности при рекуррентной мутации с.787C>G [5, 6, 7]. Под нашим наблюдением таких больных не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит ПДК — тяжелое орфанное заболевание, связанное с нарушением митохондриального биоэнергетического обмена. Постановка диагноза имеет значение для определения тактики лечения, облегчающего состояние детей. В то же время очевидно, что высокоэффективное лечение данного заболевания пока не разработано. Это обстоятельство обуславливает особую значимость медико-генетического консультирования и оказания медико-генетической помощи членам семьи в виде оценки риска рождения больного ребенка и проведения пренатальной

диагностики в случае планирования беременности высокого генетического риска.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

При госпитализации законные представители пациентов подписывали информированное добровольное согласие на использование медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях.

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives have signed at hospitalization voluntary informed consent on usage of medical data (diagnostic, treatment and follow-up results) for scientific purpose.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е.А. Николаева

<https://orcid.org/0000-0001-7146-7220>

С.Я. Волгина

<https://orcid.org/0000-0002-4147-2309>

Ч.Д. Халиуллина

<https://orcid.org/0000-0001-6667-7725>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med*. 2003;26(348):2656–2668. doi: 10.1056/NEJMra022567
2. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics*. 2007; 120(6):1326–1333. doi: 10.1542/peds.2007-0391
3. Poole OV, Hanna MG, Pitceathly RD. Mitochondrial disorders: disease mechanisms and therapeutic approaches. *Discov Med*. 2015;20(111):325–331.
4. Lissens W, De Meirleir L, Seneca S, et al. Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) alpha subunit gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Hum Mutat*. 2000;15(3):209–219. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<209::AID-HUMU1>3.0.CO;2-K
5. Sperl W, Fleuren L, Freisinger P, et al. The spectrum of pyruvate oxidation defects in the diagnosis of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):391–403. doi: 10.1007/s10545-014-9787-3
6. Ciara E, Rokicki D, Halat P, et al. Difficulties in recognition of pyruvate dehydrogenase complex deficiency on the basis of clinical and biochemical features. The role of next-generation sequencing. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:70–76. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.03.004
7. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, et al. The Spectrum of Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Clinical, Biochemical and Genetic Features in 371 Patients. *Mol Genet Metab*. 2012; 105(1):34–43. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.09.032
8. Horga A, Woodward CE, Mills A, et al. Differential phenotypic expression of a novel PDHA1 mutation in a female monozygotic twin pair. *Hum Genet*. 2019;138(11):1313–1322. doi: 10.1007/s00439-019-02075-9
9. Gupta N, Rutledge C. Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: An Unusual Cause of Recurrent Lactic Acidosis in a Paediatric Critical Care Unit. *J Crit Care Med*. 2019;5(2):71–75. doi: 10.2478/jccm-2019-0012
10. Blass JP, Avigan J, Uhlendorf BW. A defect in pyruvate decarboxylase in a child with an intermittent movement disorder. *J Clin Invest*. 1970;49:423–432. doi: 10.1172/JCI106251
11. Blass JP, Kark RAP, Engel WK. Clinical studies of a patient with pyruvate dehydrogenase deficiency. *Arch Neurol*. 1971;25:449–460.
12. Singhi P, De Meirleir L, Lissens W, et al. Pyruvate dehydrogenase-e1a deficiency presenting as recurrent demyelination: an unusual presentation and a novel mutation. *JIMD Rep*. 2013; 10:107–111. doi: 10.1007/8904_2012_211
13. Natarajan N, Tully HM, Chapman T. Prenatal presentation of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Pediatr Radiol*. 2016; 46(9):1354–1357. doi: 10.1007/s00247-016-3585-z
14. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, et al. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):237–245. doi: 10.1007/s10545-016-0011-5
15. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
16. Волгина С.Я., Халиуллина Ч.Д., Николаева Е.А. и др. Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса — редкое митохондриальное заболевание у мальчика 4 лет // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 2. — С. 86–91. [Volgina SYa, Khaliullina ChD, Nikolaeva EA, et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency — a rare mitochondrial disease in a 4-year-old boy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(2):86–91. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-86-91
17. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2009. — Т. 54. — № 2. — С. 51–65. [Nikolaeva EA, Mamedov IS. Diagnostics and treatment of hereditary defects in fatty acid metabolism in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2009;54(2):51–65. (In Russ.)]
18. Janeiro P, Jotta R, Ramos R, et al. Follow-up of fatty acid β -oxidation disorders in expanded newborn screening era. *Eur J Pediatr*. 2019; 178(3): 387–394. doi: 10.1007/s00431-018-03315-2.
19. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab*. 2008; 94(1):16–37. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.11.018
20. Hui J, Kirby DM, Thorburn DR, Boneh A. Decreased activities of mitochondrial respiratory chain complexes in non-mitochondrial respiratory chain diseases. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(2): 132–136. doi: 10.1017/S0012162206000284
21. Lieber DS, Calvo SE, Shanahan K, et al. Targeted exome sequencing of suspected mitochondrial disorders. *Neurology*. 2013; 80(19):1762–1770. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182918c40
22. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175–192. doi: 10.1002/epi4.12225